

JP2001261679

Title:

**PYRROLIDINONE DERIVATIVE, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND
MEDICAMENT CONTAINING THE SAME COMPOUND**

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide medicaments which hardly has side effects such as drug dependency and is useful as a therapeutic or prophylactic drug for lifestyle habit-based diseases caused by obesity, eating disorder and/or corpulency. **SOLUTION:** The medicaments are a therapeutic or prophylactic drug for lifestyle habit-based diseases caused by obesity, eating disorder and/or corpulency which comprises a pyrrolidinone derivative represented by general formula (1) or a pharmacologically permissive salt thereof as an active component. Thus, the compound represented by general formula (1) has antifeeding activity as a drug having affinity for a sigma receptor and is useful as a therapeutic or prophylactic drug for lifestyle habit-based diseases caused by obesity, eating disorder and/or corpulency.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-261679

(P2001-261679A)

(43) 公開日 平成13年9月26日 (2001.9.26)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 D 4/1/10	1 0 1	C 0 7 D 471/10	1 0 1 4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/438		A 6 1 K 31/438	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/04		A 6 1 P 3/04	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2000-79045(P2000-79045)

(22) 出願日 平成12年3月21日 (2000.3.21)

(71) 出願人 000003887

三井化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72) 発明者 藤原 純也

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式
会社内

(72) 発明者 梅谷 豪毅

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式
会社内

(72) 発明者 瀬畑 未散

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式
会社内

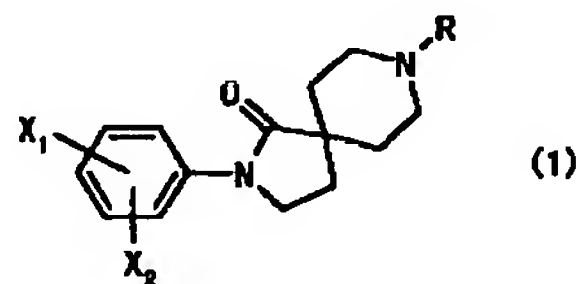
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピロリジノン誘導体及びそれらの製造方法並びに該化合物を含有する医薬

(57) 【要約】

【課題】依存性など副作用の少ない肥満症、摂食障害、肥満が原因となる生活習慣病の治療または予防薬として有用な医薬品の提供。

【解決手段】一般式(1)で表わされピロリジノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする肥満症、摂食障害、肥満が原因となる生活習慣病の治療または予防剤。

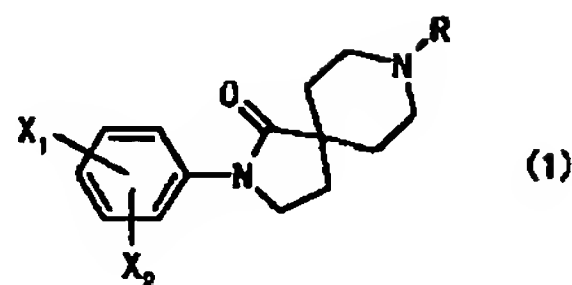


【効果】一般式(1)で表わされる化合物は、シグマ受容体に親和性を有する薬剤として摂食抑制作用を有し、肥満症、摂食障害、肥満が原因となる生活習慣病の治療または治療薬として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記の一般式(1)【化1】

【化1】



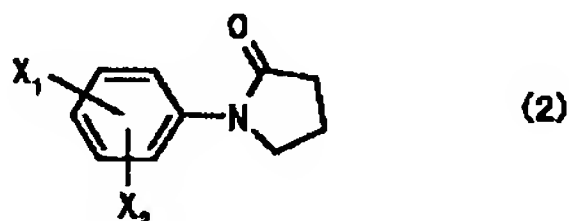
(式中、 X_1 および X_2 は同一または異なってもよい水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキルオキシ基を表わす。Rは炭素数2～6のアルキル基、末端にフェニル基が置換した炭素数2～6のアルキル基、末端に炭素数1～4のアルキルオキシ基が置換した炭素数1～6のアルキル基、もしくは末端に炭素数1～4のアルキルチオ基が置換した炭素数1～6のアルキル基を表わす。) で表わされるピロリジノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項2】Rが炭素数1～6のアルキル基である請求項1記載のピロリジノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項3】 X_1 および X_2 が水素原子もしくはハロゲン原子である請求項2記載のピロリジノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

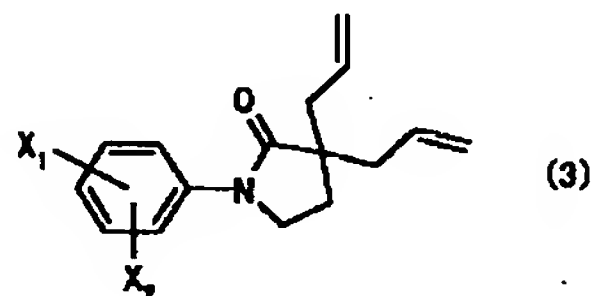
【請求項4】一般式(2)【化2】

【化2】



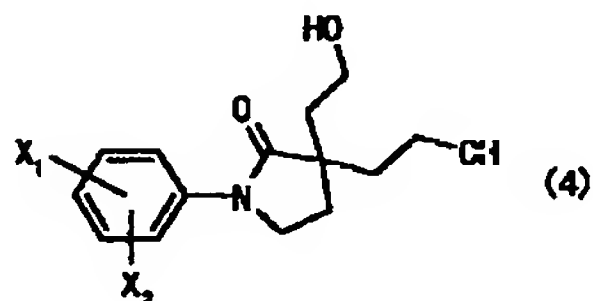
(式中、 X_1 、 X_2 、Rは請求項1の場合と同義。) で表わされるピロリジノン誘導体とハロゲン化アリルを反応させ、一般式(3)【化3】

【化3】



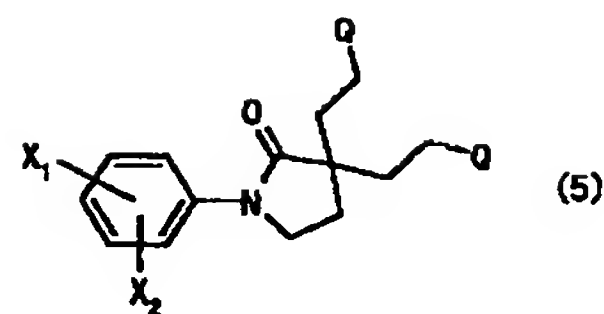
(式中、 X_1 、 X_2 は請求項1の場合と同義。) で表わされる3, 3-ジアリルピロリジノン誘導体とし、炭素-炭素2重結合を酸化的分解により一般式(4)【化4】

【化4】



(式中、 X_1 、 X_2 は請求項1の場合と同義。) で表わされる3, 3-ジヒドロキシエチルピロリジノン誘導体とし、さらに一般式(5)【化5】

【化5】



(式中、 X_1 、 X_2 は請求項1の場合と同義。Qはハロゲン原子、炭素数1～4のアルキルスルホニルオキシ基もしくはアリールスルホニルオキシ基を表わす。) で表わされるピロリジノン誘導体をR-NH₂ (Rは請求項1の場合と同義。) と反応させることによる請求項1記載のピロリジノン誘導体の製造方法。

【請求項5】請求項1～3記載のピロリジノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬用組成物。

【請求項6】請求項1～3記載のピロリジノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする肥満症、摂食障害、肥満が原因となる生活習慣病の治療または予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規なピロリジノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。さらに詳しくは、該化合物を含有し、特にシグマ受容体に対する親和性を有する薬剤として、肥満症、摂食障害、肥満が原因となる生活習慣病の治療または予防に有効な薬剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】肥満は先進工業国において深刻な問題化しつつあり、糖尿病、高脂血症、高血圧などの生活習慣病、虚血性心疾患や動脈硬化症の基盤になっている。肥満治療の原則は食事・運動療法であるが、高度肥満者や骨・関節疾患のために運動療法が困難な肥満者の治療には、薬物治療が必要である。肥満の薬物治療として、食欲抑制薬であるマジンドールが唯一現在国内で上市されているが、依存性、耐性など副作用の問題から使用が厳しく制限されており、臨床のニーズを十分満足するには至っていない。

【0003】近年シグマ受容体の薬理学的研究が活発に行われ、例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 38, 1998-2017 (1995) に総説が記載されている。またシグマ受容体に親和性を有するピロリジノン誘導体が、抗精神作用を有することが、例えば特開平10-182602に報告されている。しかしながらシグマ受容体については不明な点が多く、現在シグマ受容体と摂食との関係を示す報告は、Blake, A. G: Pharmacol. Biochem. & Behaviour, 19, 737 (1983) に記載されているSKF-10, 047による摂食亢進作用のみであり、摂食抑制作用の報告はな

い。

【0004】

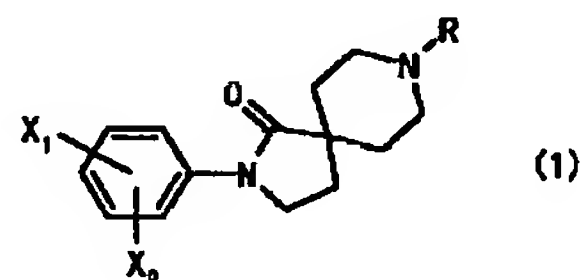
【発明が解決しようとする課題】シグマ受容体に親和性を有し、肥満症、摂食障害、肥満が原因となる生活習慣病の治療または予防薬として有用な化合物および該化合物を含有する医薬用組成物を提供すること。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記課題解決のため、シグマ受容体に親和性を有する化合物を鋭意検討する中で、ピロリジノン誘導体がシグマ受容体に強い親和性を有し、摂食抑制作用を有することを見だし、本発明を完成した。すなわち、本発明は、〔1〕式(1)〔化6〕

【0006】

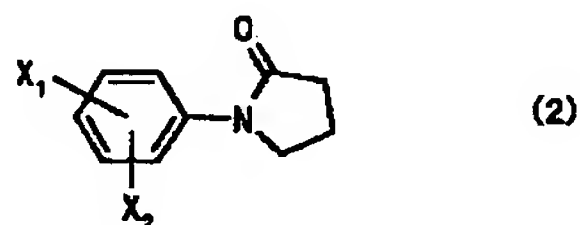
〔化6〕



【0007】(式中、 X_1 および X_2 は同一または異なってもよい水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキルオキシ基を表わす。Rは炭素数2～6のアルキル基、末端にフェニル基が置換した炭素数2～6のアルキル基、末端に炭素数1～4のアルキルオキシ基が置換した炭素数1～6のアルキル基、もしくは末端に炭素数1～4のアルキルチオ基が置換した炭素数1～6のアルキル基を表わす。)で表わされるピロリジノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩であり、また、〔2〕Rが炭素数1～6のアルキル基である〔1〕記載のピロリジノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩であり、また、〔3〕 X_1 および X_2 が水素原子もしくはハロゲン原子である〔2〕記載のピロリジノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩であり、また、〔4〕式(2)〔化7〕

【0008】

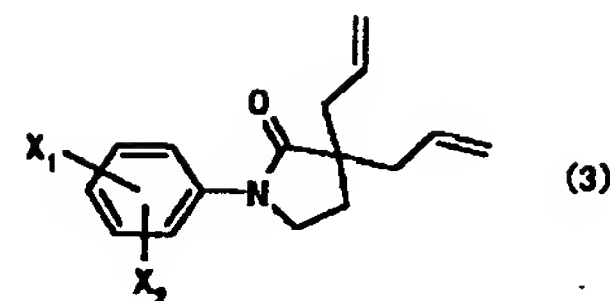
〔化7〕



【0009】(式中、 X_1 、 X_2 、Rは〔1〕の場合と同義。)で表わされるピロリジノン誘導体とハロゲン化アリルを反応させ、式(3)〔化8〕

【0010】

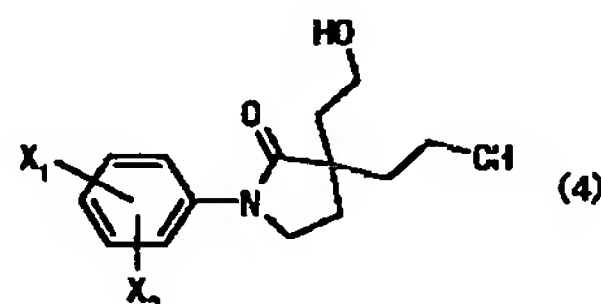
〔化8〕



【0011】(式中、 X_1 、 X_2 は〔1〕の場合と同義。)で表わされる3, 3-ジアリルピロリジノン誘導体とし、炭素-炭素2重結合を酸化的分解により式(4)〔化9〕

【0012】

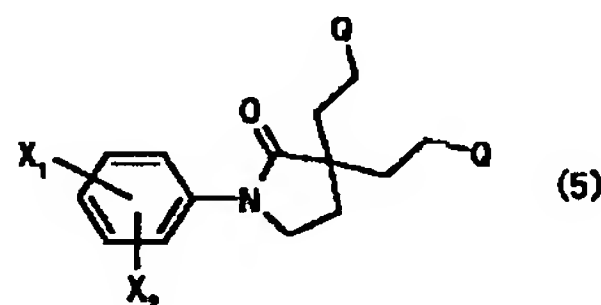
〔化9〕



【0013】(式中、 X_1 、 X_2 は〔1〕の場合と同義。)で表わされる3, 3-ジヒドロキシエチルピロリジノン誘導体とし、さらに式(5)〔化10〕

【0014】

〔化10〕



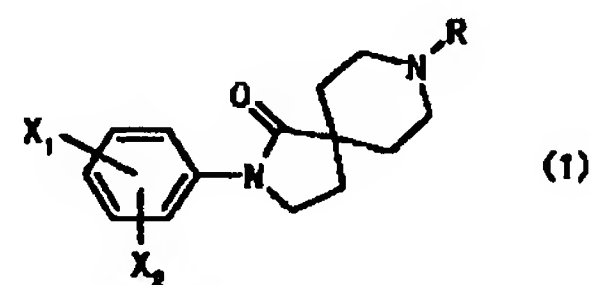
【0015】(式中、 X_1 、 X_2 は〔1〕の場合と同義。Qはハロゲン原子、炭素数1～4のアルキルスルホニルオキシ基もしくはアリールスルホニルオキシ基を表わす。)で表わされるピロリジノン誘導体をR-NH₂ (Rは〔1〕の場合と同義。)と反応させることによる〔1〕記載のピロリジノン誘導体の製造方法であり、また、〔5〕〔1〕、〔2〕、〔3〕記載のピロリジノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬用組成物であり、また、〔6〕〔1〕、〔2〕、〔3〕記載のピロリジノン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする肥満症、摂食障害、肥満が原因となる生活習慣病の治療または予防剤。

【0016】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。一般式(1)〔化11〕において、

【0017】

〔化11〕



【0018】炭素数1～6のアルキル基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状または環状のアルキル基を表わ

し、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 n -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、 t -ブチル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、3-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、シクロヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基等の基が例示できる。

【0019】ハロゲン原子とはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、フッ素原子が例示できる。

【0020】炭素数1～6のアルキルオキシ基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状または環状のアルキルオキシ基を表し、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロピルオキシ基、 n -ブチルオキシ基、 n -ペンチルオキシ基、 n -ヘキシルオキシ基、イソプロピルオキシ基、 t -ブチルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等の基が例示できる。

【0021】炭素数2～6のアルキル基とは、炭素数2～6の直鎖状、分岐状または環状のアルキル基を表わし、例えばエチル基、 n -プロピル基、 n -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、 t -ブチル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、3-メチルブチル、2-メチルブチル基、1-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、シクロヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基等の基が例示できる。

【0022】末端にフェニル基が置換した炭素数2～6のアルキル基とは、例えば2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基等の基が例示できる。

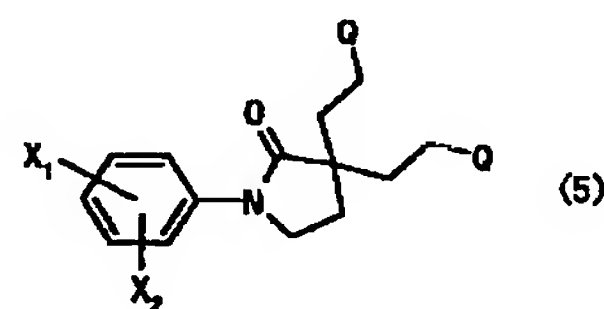
【0023】末端に炭素数1～4のアルキルオキシ基が置換した炭素数1～6のアルキル基とは、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、エトキシプロピル基、 n -プロピルオキシブチル基、 n -ブチルオキシメチル基、 n -ペンチルオキシエチル

基、 n -ヘキシルオキシプロピル基、イソプロピルオキシペンチル基、 t -ブチルオキシヘキシル基等の基が例示できる。

【0024】末端に炭素数1～4のアルキルチオ基が置換した炭素数1～6のアルキル基とは、メチルチオエチル基、メチルチオプロピル基、エチルチオプロピル基、 n -プロピルチオブチル基、 n -ブチルチオメチル基、メチルチオヘキシル基、シクロプロピルチオプロピル基、イソプロピルチオペンチル基、イソブチルチオヘキシル基等の基が例示できる。一般式(5)〔化12〕において

【0025】

〔化12〕



【0026】Qのハロゲン原子とは、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子が例示できる。炭素数1～4のアルキルスルホニルオキシ基とは、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、 n -プロパンスルホニルオキシ基、 n -ブタンスルホニルオキシ基、イソプロパンスルホニルオキシ基、 t -ブタンスルホニルオキシ基、シクロプロパンスルホニルオキシ基、シクロブタンスルホニルオキシ基等の基が例示できる。アリールスルホニルオキシ基とは、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基等の基が例示できる。

【0027】本発明の一般式(1)で表される化合物において、分子内に不斉炭素有する場合には、これらの不斉炭素に関してR配置、S配置のいずれの光学異性体も本発明に包含される。

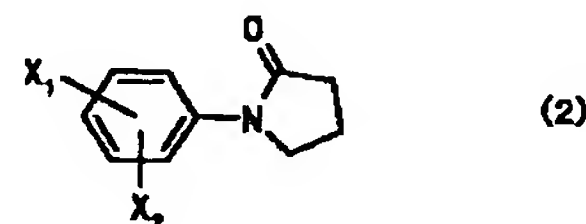
【0028】一般式(1)の化合物は、必要に応じて薬理学的に許容される塩とすることができ、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸などの無機酸またはギ酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、シユウ酸、リンゴ酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

【0029】次に本発明化合物の製造方法について詳細に説明する。式(1)の化合物は、例えば下記のような方法により製造できる。

〔工程1〕一般式(2)〔化13〕

【0030】

〔化13〕

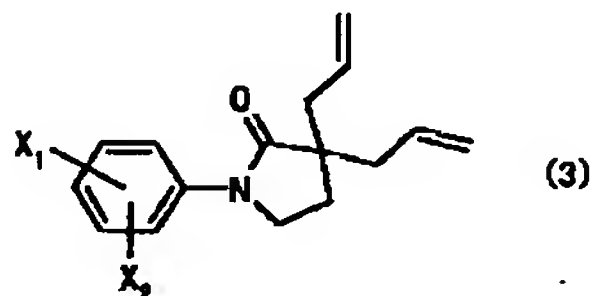


【0031】(式中、 X_1 、 X_2 は前記の定義と同義。)で

表わされるピロリジノン誘導体とハロゲン化アリルを適当な塩基の存在下、適当な溶媒中もしくは無溶媒で反応させることにより、一般式(3)〔化14〕

【0032】

〔化14〕



【0033】(式中、 X_1 、 X_2 は前記の定義と同義。)で表わされる3,3-ジアリルピロリジノン誘導体を合成できる。反応温度は -90°C ~ 200°C 、好ましくは -75°C ~ 100°C であり、反応時間は1~20時間、好ましくは1~10時間である。

【0034】塩基としては、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、フェニルリチウムなどの有機リチウム試薬、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、リチウムヘキサメチルジシラザン(LHMDS)などのリチウムアミド類、水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウムなどの水素化金属試薬が挙げられる。

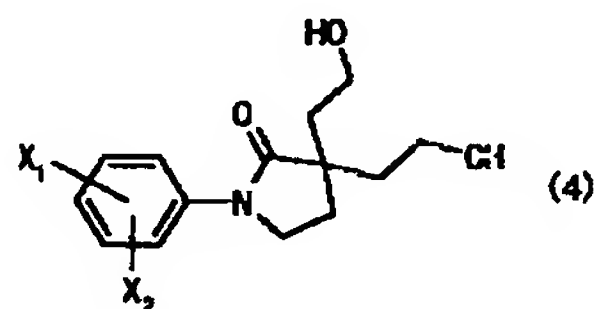
【0035】用いられる溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素類が挙げられる。

【0036】一般式(2)とハロゲン化アリルの使用割合に特に制限はないが、通常はモル比で前者：後者が1:1~1:30、好ましくは1:2~1:10である。

【0037】〔工程2〕工程1で得た一般式(3)で表わされる化合物の炭素-炭素2重結合を不活性溶媒中、オゾンと反応させ、さらに酸化生成物を還元剤で分解することにより、一般式(4)〔化15〕

【0038】

〔化15〕



【0039】(式中、 X_1 、 X_2 は前記の定義と同義。)で表わされる3,3-ジヒドロキシエチルピロリジノン誘導体を得ることができる。反応温度は -90°C ~ 200°C 、好ましくは -75°C ~室温 $^{\circ}\text{C}$ で、反応時間は1~20時間、好ましくは1~10時間である。

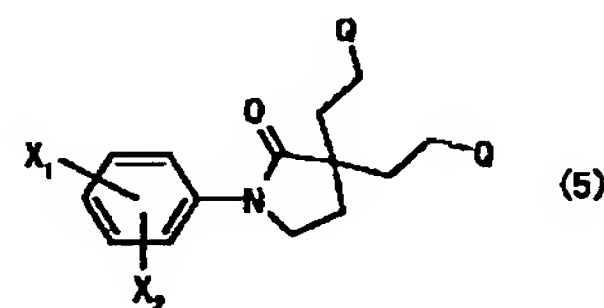
【0040】用いる溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジクロロ

メタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素類、酢酸エチル等のエステル類が挙げられ、特に好ましいのはアルコール類である。酸化生成物を分解する際には、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の還元試薬を用いることができる。

【0041】〔工程3〕工程2で得た一般式(4)を塩基の存在下、チオニルハライドまたはリンハライドと反応させ相当するハロプロピル基、あるいはアルキルまたはアリールスルホン酸ハライド、アルキルまたはアリールスルホン酸無水物と反応させることにより、一般式(5)〔化16〕

【0042】

〔化16〕



【0043】(式中、 X_1 、 X_2 、Qは前記の定義と同義。)で表わされるピロリジノン誘導体を得ることができる。

【0044】反応温度は 0°C ~ 200°C 、好ましくは 0°C ~ 150°C で、反応時間は1~48時間、好ましくは1~10時間である。

【0045】用いる溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素類が挙げられる。

【0046】チオニルハライドとしては、塩化チオニル、臭化チオニル、リンハライドとしては、3塩化リン、3臭化リン等が挙げられる。

【0047】アルキルまたはアリールスルホン酸ハライドとしては、メタンスルホンクロリド、エタンスルホンクロリド、ベンゼンスルホンクロリド、トルエンスルホンクロリド等が挙げられる。

【0048】アルキルまたはアリールスルホン酸無水物としては、メタンスルホン酸無水物、エタンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホン酸無水物、トルエンスルホン酸無水物等が挙げられる。

【0049】原料の一般式(4)とチオニルハライド、リンハライド、アルキルまたはアリールスルホン酸ハライド、アルキルまたはアリールスルホン酸無水物の使用割合に特に制限はないが、通常はモル比で前者：後者が1:1~1:20、好ましくは1:2~1:10である。

【0050】〔工程4〕工程3で得た一般式(5)の化合物と R-NH_2 (Rは前記の定義と同義。)で表わされるアミンを適当な塩基の存在下、不活性溶媒または無溶媒で反応させることにより、一般式(1)の化合物を

得ることができる。反応温度は0℃～200℃、好ましくは0℃～150℃であり、反応時間は1～48時間、好ましくは1～10時間である。反応を促進させるため、オートクレーブを用いることもできる。

【0051】反応に用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基、水酸化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。

【0052】用いられる溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素類、アセトニトリルなどが挙げられる。

【0053】一般式(5)とR-NH₂の使用割合に特に制限はないが、通常はモル比で前者：後者が1：1～1：30、好ましくは1：1～1：10である。本反応により得た化合物はさらに再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなど通常の方法で精製することができる。

【0054】本発明の一般式(1)に含まれる化合物として、例えば下記に具体的化合物名が挙げられるが、本発明はこれらのものに限定されることはない。

- (1) 2-フェニル-8-エチル-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (2) 2-フェニル-8-(n-プロピル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (3) 2-フェニル-8-(n-ブチル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (4) 2-フェニル-8-(n-ペンチル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (5) 2-フェニル-8-(n-ヘキシル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (6) 2-(4-クロロフェニル)-8-エチル-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (7) 2-(3-ヨードフェニル)-8-(n-プロピル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (8) 2-(4-クロロフェニル)-8-(n-ブチル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (9) 2-(4-クロロフェニル)-8-シクロプロピルメチル-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (10) 2-(2-ブロモフェニル)-8-(n-ペンチル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (11) 2-(4-クロロフェニル)-8-(n-ペンチル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン

- (12) 2-(4-クロロフェニル)-8-シクロペンチル-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (13) 2-(4-クロロフェニル)-8-ネオペンチル-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (14) 2-(4-クロロフェニル)-8-(n-ヘキシル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (15) 2-(4-フルオロフェニル)-8-(n-ヘキシル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (16) 2-(3,4-ジクロロフェニル)-8-(n-ヘキシル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (17) 2-(4-メチルフェニル)-8-エチル-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (18) 2-(4-エチルフェニル)-8-イソプロピル-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (19) 2-(3-n-プロピルフェニル)-8-シクロブチル-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (20) 2-(3-n-ブチルフェニル)-8-(n-ペンチル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (21) 2-(4-n-ペンチルフェニル)-8-エチル-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (22) 2-(4-n-ヘキシルフェニル)-8-イソプロピル-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (23) 2-フェニル-8-(n-ヘキシル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (24) 2-(4-メトキシフェニル)-8-(n-ブチル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (25) 2-(4-エトキシフェニル)-8-(n-ペンチル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (26) 2-(3-n-プロピルオキシフェニル)-8-(n-ヘキシル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (27) 2-(4-n-ブチルオキシフェニル)-8-イソブチル-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (28) 2-(4-n-ペンチルオキシフェニル)-8-tert-ブチル-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン
- (29) 2-(4-n-ヘキシルオキシフェニル)-

8-n-ペンチル-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(30) 2-フェニル-8-フェニルエチル-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(31) 2-(4-クロロフェニル)-8-フェニルエチル-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(32) 2-(3-クロロフェニル)-8-フェニルエチル-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(33) 2-(4-クロロフェニル)-8-フェニルプロピル-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(34) 2-(4-クロロフェニル)-8-フェニルブチル-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(35) 2-(4-クロロフェニル)-8-フェニルペンチル-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(36) 2-(4-クロロフェニル)-8-フェニルヘキシル-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(37) 2-フェニル-8-(2-メトキシエチル)-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(38) 2-(4-クロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(39) 2-(3-クロロフェニル)-8-(2-メトキシプロピル)-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(40) 2-(2-クロロフェニル)-8-(2-エトキシブチル)-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(41) 2-フェニル-8-(2-プロピルオキシペンチル)-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(42) 2-(4-ブロモフェニル)-8-(2-ブトキシヘキシル)-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(43) 2-クロロフェニル-8-(2-メチルチオエチル)-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(44) 2-(4-クロロフェニル)-8-(2-メチルチオエチル)-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(45) 2-(4-クロロフェニル)-8-(2-エチルチオプロピル)-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(46) 2-(3-クロロフェニル)-8-(2-プロピルチオブチル)-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]

デカン-1-オン

(47) 2-(2-クロロフェニル)-8-(2-メチルチオペンチル)-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(48) 2-(4-ブロモフェニル)-8-(2-メチルチオヘキシル)-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(49) 2-(4-メチルフェニル)-8-(2-メチルチオエチル)-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

(50) 2-(4-メトキシフェニル)-8-(2-メチルチオエチル)-2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン

【0055】製剤化は公知の方法によって可能である。剤形としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして固形製剤、液剤、その他坐剤等が挙げられる。より詳しくは、次のような各種製剤である。すなわち、固形製剤としては、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等、液剤としては、溶液としての注射剤の他、懸濁剤、シロップ剤、乳剤等、その他の製剤としては、坐剤等である。

【0056】錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、セラック溶液、メチルセルロース溶液、ヒドロキシプロピルセルロース溶液、ポリビニルピロリドン溶液、カルボキシメチルセルロース溶液等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸グリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸、結晶性セルロース、軽質無水ケイ酸等の吸着剤、タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等である。

【0057】さらに錠剤の場合、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0058】丸剤の形態に成形するに際しては、担体として従来この分野で公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビ

アゴム末、トラガント末、ゼラチン等の結合剤、カルメロースカルシウム、カンテン等の崩壊剤等を挙げることができる。

【0059】カプセル剤は、常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0060】注射剤として調製する場合、液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において汎用されているもの、例えば水、エタノール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、綿実油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、オリーブ油等が使用できる。さらに本発明の化合物に水を加え、適切な界面活性剤の存在下に懸濁性水溶液、さらにはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (HCO-60)、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール等の界面活性剤を用いた乳濁液として調製することができる。なお、食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0061】坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用することができる。その例としては、ポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

【0062】さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

【0063】本発明のこれら医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度に応じた方法で投与される。例えば、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。注射剤の場合には、単独でまたはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合は直腸内投与される。

【0064】本発明のこれら医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が1日当たり成人1日当たり、0.001~1,000mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約0.001~1,000mgの範囲で含有されることが望ましい。以下に、本発明の製造実施例、製剤例および試験例を記載するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0065】

【実施例】[実施例1]

3, 3-ジアリル-1-(4-クロロフェニル)-2-ピロリジノンの合成

窒素雰囲気下、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン(32.4ml)を無水テトラヒドロフラン(以下THFと表記)(300ml)に溶解し、内温-65℃まで冷却した。それに、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.53M, 100.2ml)を滴下し、15分攪拌した。続いて、1-(4-クロロフェニル)-2-ピロリジノン(10g)の無水THF(50ml)溶液を、15分間かけて滴下した。1時間攪拌後、臭化アリル(24.7g)の無水THF溶液(120ml)を15分かけて滴下し、さらに30分攪拌した。反応終了後、2Nの塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物14.2gを無色の油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.27(2H, dd, J=8.3, 13.9Hz) 2.67(2H, t, J=7.1Hz) 2.49(2H, m) 3.68(2H, t, J=7.1Hz) 5.1-5.2(4H, m) 5.7-5.9(2H, m) 7.31(2H, m) 7.61(2H, m)

【0066】[実施例2]

1-(4-クロロフェニル)-3, 3-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリジノンの合成

実施例1で合成した3, 3-ジアリル-1-(4-クロロフェニル)-2-ピロリジノン(8.0g)のメタノール溶液(200ml)を、ドライアイス-メタノール浴で冷却後、オゾンガスを反応溶液が青色になるまで吹き込んだ。次に水素化ホウ素ナトリウム(8.0g)を加えた後、氷浴下で反応を行った。反応終了後、反応混合物を塩酸で処理し、減圧下でメタノールを除去した後、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過し、減圧下で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物5.6gを淡桃色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.70(4H, t, J=7.4Hz) 2.09(2H, t, J=7.2Hz) 3.4-3.6(4H, m) 3.73(2H, t, 7.2Hz) 4.45(2H, t, J=5.1Hz) 7.42(2H, m) 7.70(2H, m)

【0067】[実施例3]

1-(4-クロロフェニル)-3, 3-ビス(2-メタンスルホニルオキシエチル)-2-ピロリジノンの合成
実施例2で合成した1-(4-クロロフェニル)-3, 3-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリジノン(2.0g)の塩化メチレン(30ml)溶液に、トリエチルアミン(2.4ml)、メタンスルホニルクロリド(1.3ml)の順に加え、室温にて30分間反応した。次に、2Nの塩酸を加え、クロロホルムで抽出後、さらに有機層を飽和重曹水、水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過し、減圧下で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物2.81gを白色固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.14(4H, m) 2.24(2H, t, J=7.1Hz) 2.97

(6H s) 3.83(2H, t, J=7.1Hz) 4.41(4H, m) 7.35(2H, dd, J=2.3, 6.9Hz) 7.60(2H, dt, J=2.6, 8.9Hz)

【0068】[実施例4]

8-(n-ブチル)-2-(4-クロロフェニル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン・1塩酸塩の合成

実施例3で合成した1-(4-クロロフェニル)-3,3-ビス(2-メタンスルホニルオキシエチル)-2-ピロリジノン(0.2g)、n-ブチルアミン(0.05ml)、トリエチルアミン(0.15ml)をアセトニトリル(5ml)に溶解して、7時間加熱還流した。放冷後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、8-(n-ブチル)-2-(4-クロロフェニル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オンを得た。さらにこれを1Nの塩酸エタノール溶液(2ml)に加えた後、濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え析出した固体を濾取することにより、表題化合物40mgを白色固体として得た。

融点: 250℃以上

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 0.92(3H, t, J=7.3Hz) 1.32(2H, sext, J=7.4Hz) 1.68(2H, m) 1.77(2H, m) 2.06(2H, m) 2.16(2H, t, J=6.9Hz) 2.9-3.1(4H, m) 3.48(2H, brd, J=12.2Hz) 3.83(2H, t, J=6.9Hz) 7.46(2H, d, J=9.2Hz) 7.72(2H, dt, J=3.5, 10.23Hz)

【0069】[実施例5]

2-(4-クロロフェニル)-8-(n-ペンチル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン・1塩酸塩の合成

実施例3で合成した1-(4-クロロフェニル)-3,3-ビス(2-メタンスルホニルオキシエチル)-2-ピロリジノン(1.0g)、n-ペンチルアミン(0.79ml)、アセトニトリル(15ml)をオートクレーブに装入し、100℃にて6時間反応した。冷却後、減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過後、減圧下で濃縮すると固体が析出し、エタノールで洗浄した。得られた固体をエタノールとジエチルエーテルの混合溶液に完全に溶解し、1Nの塩酸エタノール溶液を加えることにより、結晶が析出した。これを濾取し、表題化合物(304mg)を白色固体として得た。

融点: 250℃以上

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 0.90(3H, t, J=6.7Hz) 1.25-1.35(4H, m) 1.66(2H, m) 1.79(2H, brd, J=8.4) 2.01(2H, m) 2.15(3H, t, J=6.9Hz) 2.98(4H, m) 3.50(2H, brd, J=12.9Hz) 3.83(2H, t, J=6.9Hz) 7.45(2H, d, J=8.9Hz) 7.73(2H, d, J=8.9Hz)

【0070】[実施例6]

2-(4-クロロフェニル)-8-(n-ヘキシル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン・1

塩酸塩の合成

実施例3で合成した1-(4-クロロフェニル)-3,3-ビス(2-メタンスルホニルオキシエチル)-2-ピロリジノン(1.0g)、n-ヘキシルアミン(0.9ml)、アセトニトリル(15ml)を用いて、実施例5と同様に操作することにより、表題化合物0.29gを白色固体として得た。

融点: 250℃以上

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 0.88(3H, t, J=6.5Hz) 1.29(6H, m) 1.69(2H, m) 1.78(2H, d, J=7.1Hz) 2.02(2H, m) 2.15(2H, t, J=6.9Hz) 2.9-3.2(4H, m) 3.49(2H, brd, J=12.2Hz) 3.83(3H, t, J=6.9Hz) 7.45(2H, d, J=8.9Hz) 7.72(2H, d, J=8.9Hz)

【0071】[実施例7]

2-(4-クロロフェニル)-8-ネオペンチル-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン・1塩酸塩の合成

実施例3で合成した1-(4-クロロフェニル)-3,3-ビス(2-メタンスルホニルオキシエチル)-2-ピロリジノン(1.0g)、ネオペンチルアミン(0.8ml)、アセトニトリル(15ml)を用いて、実施例5と同様に操作することにより、表題化合物0.35gを白色固体として得た。

融点: 260℃以上

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.07(9H, s) 1.76(2H, brd, J=6.8Hz) 2.05(2H, m) 2.16(2H, t, J=6.9Hz) 3.0-3.3(4H, m) 3.54(2H, m) 3.83(2H, t, J=6.8Hz) 7.46(2H, d, J=8.9Hz) 7.74(2H, m)

【0072】[実施例8]

2-(4-クロロフェニル)-8-(シクロプロピルメチル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン・1塩酸塩の合成

(アミノメチル)シクロプロパン塩酸塩(1.0g)を、冷却した33%水酸化カリウム水溶液に溶解し、ベンゼン(15ml)で抽出した。ベンゼン層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過し、この濾液と、実施例3で合成した1-(4-クロロフェニル)-3,3-ビス(2-メタンスルホニルオキシエチル)-2-ピロリジノン(1.0g)、アセトニトリル(15ml)を、オートクレーブに装入した。これを100℃にて6時間反応した。放冷後、反応の処理を実施例5と同様に行い、表題化合物0.34gを白色固体として得た。

融点: 260℃以上

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 0.39(2H, d, J=4.0Hz) 0.64(2H, d, J=6.9Hz) 1.35(1H, m) 1.79(2H, d, J=13.5Hz) 2.0-2.2(4H, m) 2.98(4H, m) 3.4-3.6(2H, m) 3.83(2H, t, J=6.9Hz) 7.45(2H, d, J=8.9Hz) 7.77(2H, d, J=8.9Hz)

【0073】[実施例9]

2-(4-クロロフェニル)-8-シクロペンチル-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン・1

塩酸塩の合成

実施例3で合成した1-(4-クロロフェニル)-3,3-ビス(2-メタンスルホニルオキシエチル)-2-ピロリジノン(0.88g)、アセトニトリル(10ml)、シクロペンチルアミン(0.59ml)をオートクレーブに装入し、100℃で5時間反応した。冷却後減圧下で濃縮し、飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し減圧下で濃縮した後に、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。これに、1Nの塩酸エタノールを加えて、析出した固体をろ取し、表題化合物0.33gを白色固体として得た。

融点: 250℃以上

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.53-1.98(8H, m) 2.05(4H, m) 2.17(2H, t, J=6.9Hz) 3.01(2H, dd, J=10.2, 22.8Hz) 3.38(1H, m) 3.51(2H, m) 3.83(2H, t, J=6.9Hz) 7.45(2H, d, J=8.9Hz) 7.73(2H, m)

【0074】[実施例10]

2-(4-クロロフェニル)-8-(2-フェニルエチル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン・1塩酸塩の合成

実施例3で合成した1-(4-クロロフェニル)-3,3-ビス(2-メタンスルホニルオキシエチル)-2-ピロリジノン(0.54g)、2-フェニルエチルアミン(0.22g)、トリエチルアミン(0.52ml)を順次、アセトニトリル(10ml)に加え、10時間還流した。放冷後、実施例4と同様に操作を行うことにより、表題化合物0.15gを白色固体として得た。

融点: 250℃以上

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.82(2H, m) 2.05(2H, m) 2.17(2H, t, J=6.9Hz) 3.07(4H, m) 3.31(2H, m) 3.60(2H, m) 3.84(2H, t, J=6.8Hz) 7.2-7.4(5H, m) 7.46(2H, d, J=8.9Hz) 7.73(2H, m)

【0075】[実施例11]

2-(4-クロロフェニル)-8-(3-フェニルプロピル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン・1塩酸塩の合成

実施例3で合成した1-(4-クロロフェニル)-3,3-ビス(2-メタンスルホニルオキシエチル)-2-ピロリジノン(1.0g)、3-フェニルプロピルアミン(0.97ml)、アセトニトリル(15ml)を用いて、実施例9と同様に操作を行うことにより、白色固体として表題化合物0.35gを得た。

融点: 260℃以上

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.77(2H, m) 1.9-2.1(4H, m) 2.14(2H, t, J=6.9Hz) 2.64(2H, t, 7.4Hz) 3.04(2H, m) 3.33-3.53(4H, m) 3.82(2H, t, J=6.9Hz) 7.2-7.4(5H, m) 7.45(2H, d, J=8.9Hz) 7.75(2H, d, J=8.9Hz)

【0076】[実施例12]

2-(4-クロロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン・1塩酸塩の合成

実施例3で合成した1-(4-クロロフェニル)-3,3-ビス(2-メタンスルホニルオキシエチル)-2-ピロリジノン(1.0g)、2-メトキシメチルアミン(0.59ml)を順次、アセトニトリル(20ml)に加え、実施例4と同様に操作することにより、表題化合物0.27gを白色固体として得た。

融点: 224-226℃

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.77(2H, d, J=15.2Hz) 1.75-2.2(4H, m) 3.03(1H, d, J=10.0Hz) 3.11(1H, d, J=9.6Hz) 3.31(3H, m) 3.4-3.55(4H, m) 3.71(2H, t, J=4.5Hz) 3.83(2H, t, J=6.9Hz) 7.45(2H, d, J=8.9Hz) 7.72(2H, m)

【0077】[実施例13]

2-(4-クロロフェニル)-8-(2-メチルチオエチル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン・1塩酸塩の合成

実施例3で合成した1-(4-クロロフェニル)-3,3-ビス(2-メタンスルホニルオキシエチル)-2-ピロリジノン(1.5g)、2-(メチルチオ)エチルアミン(0.98g)、アセトニトリル(20ml)を、オートクレーブに装入し、100℃で6時間反応した。反応終了後、冷却し、減圧下で濃縮した後に、飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し減圧下で濃縮した後に、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、2-(4-クロロフェニル)-8-(2-メチルチオエチル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン0.47gを得た。続いて、これを(150mg)をエタノールに溶解し、1Nの塩酸エタノール溶液を加え、析出物をろ取し、表題化合物0.18gを白色固体として得た。

融点: 250℃以上

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.08(2H, brd, J=13.5Hz) 2.03(2H, m) 2.1-2.2(4H, m) 2.13(3H, s) 2.87(2H, m) 3.05(1H, m) 3.30(1H, m) 3.55(2H, m) 3.83(2H, t, J=6.9Hz) 7.45(2H, d, J=8.9Hz) 7.73(2H, d, J=8.9Hz)

【0078】[製剤例1]

2-(4-クロロフェニル)-8-(n-ヘキシル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン・1塩酸塩(実施例6)を有効成分とする経口剤

本発明化合物45g、乳糖40g、トウモロコシデンプン50gおよび結晶セルロース30gをよく混合した。これにヒドロキシプロピルセルロース5gを水に溶解した液で練合造粒し、50℃で4時間乾燥した。これにステアリン酸マグネシウム3gを加えて良く混合し、打錠機を用いて1錠当たり200mgの重量を打錠し、錠剤を得た。

【0079】[製剤例2]

2-(4-クロロフェニル)-8-(n-ブチル)-2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン-1-オン・1塩酸塩(実施例6)を有効成分とする経口剤

2, 8-ジアザスピロ[4, 5]デカン-1-オン・1
塩酸塩(実施例4)を有効成分とする注射剤

本発明化合物0.5gを取り、0.9%生理食塩水10
mlに溶かし、ろ過除菌し、10mlアンプルに封入し
て注射剤とした。

【0080】[試験例1] 受容体結合試験

σ_1 受容体結合性試験は、Bowen, W.D.等の方法(J. Pha
rmacol. Exp. Ther. 262, 32(1992))に従い実施し
た。5週齢の雄性モルモット(Std:Hartley)の全脳P2フ
ラクシオンと[3H]-(+)-pentazocineを用いて行っ
た。測定結果を表1[表1]に示す。

【0081】

【表1】

表1. σ_1 受容体結合能

試験化合物：実施例番号	σ_1 受容体結合能 (nM)
4	78
5	28
6	100
7	110
8	170
10	42
13	58

表2. 摂食抑制作用

試験化合物：	摂食抑制率(%)
生理的食塩水(i. p.)	0
実施例番号6 30mg/kg(i. p.)	99.7
生理的食塩水(p. o.)	0
実施例番号6 30mg/kg(p. o.)	88.4

【0084】[試験例3] ラット簡易急性毒性試験

試験化合物を7週齢のWistar系雄性ラット3匹(Std:Wist
ar/ST)に投与し、毒性を検討した。試験化合物につき3
00mg/kgを経口投与し、ラットの死亡率から毒性

【0082】[試験例2] 摂食抑制作用

(1) 24時間絶食ラットで摂食におよぼす作用

摂食抑制作用は、Grignaschi, G.等の方法(Int. J. 0
bes. 21(Suppl.2):Abst167(1997))に従い実施した。8
週齢のWistar系雄性ラット(Std:Wistar/ST)を24時間絶
食させ、投薬後30分後より給餌し、30、60、120
分後に摂食量の測定を行った(例数10)。表2[表
2]に生理食塩水投与群に対する試験化合物投与群の摂
食量の割合率を示した。

【0083】

【表2】

を評価した。その結果を表3[表3]に示す。

【0085】

【表3】

表3. 毒性試験結果

試験化合物：	死亡率(%)
実施例番号	300mg/kg(p. o.)
6	0

【0086】

【発明の効果】以上のように本発明の化合物は、シグマ
受容体に親和性を有する薬剤として摂食抑制作用を有

し、肥満症、摂食障害、肥満が原因となる生活習慣病の
治療または治療薬として有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 森実 邦彦
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式
会社内
(72)発明者 逆井 一也
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式
会社内

(72)発明者 曾根原 和彦
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬
工業株式会社内
(72)発明者 堀込 和利
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬
工業株式会社内

(2) 01-261679 (P2001-261679A)

Fターム(参考) 4C065 AA16 BB04 CC01 DD02 EE02
HH09 JJ01 KK09 LL04 QQ01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05
MA01 MA04 ZA18 ZA70